Lane Medical Library

Experimentelle Studien

über

den Einfluss der Organe

auf die Arsenoxyde.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei

der medicinischen Facultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt und mit den beigefügten Thesen vertheidigt

am 10. December 1881, 12 Uhr,

von

G. Graham Watts,

Cheltenham, Glocestershire, England.

Bonn,

Universitäts-Buchdruckerei von Carl Georgi.

1881.

Seinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. C. Binz

hochachtungsvoll

der Verfasser.

Die in der vorliegenden Abhandlung mitgetheilten Versuche wurden in doppelter Absicht angestellt. Der erste derselben sollte dazu dienen, den Nachweis zu liefern dafür, dass innerhalb des völlig intacten lebenden Körpers die Arsensäure zu arseniger Säure reducirt und als solche ausgeschieden wird. Die dann folgenden Untersuchungen haben den gemeinsamen Zweck, einen Beitrag zu liefern für das wechselnde Verhalten verschiedener Organe gegenüber demselben chemischen Agens. Fünf Componenten des thierischen Körpers sind in dieser Hinsicht von mir auf ihr specifisches Verhalten gegenüber den Arsenoxyden untersucht worden. Man wird sich an der geringen Zahl der gewählten Organe nicht stossen, wenn man die Umständlichkeit und den Zeitverlust bei den quantitativeu Analysen erwägt, die nothwendig waren, um vergleichbare, nicht auf blosse Schätzung gegründete Werthe zu erhalten, ganz abgesehen von der Schädigung der eigenen Gesundheit, die das lange Zeit hindurch fortgesetzte Arbeiten mit Arsen und organischer Materie mit sich bringen musste, bei deren Zusammenwirken das Auftreten von, wenn auch immer nur geringen Spuren von Arsenwasserstoff wohl denkbar ist.

I.

Nachweis, dass Arsensäure im lebenden Körper reducirt wird.

Im 24ten Bande von Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie spricht sich Dogiel in seinen „Beiträgen zur Lehre von der Arsenikwirkung auf den thierischen Organismus" dahin aus, es sei nicht anzunehmen, dass im Organismus aus Arsensäure arsenige Säure gebildet werde (a. a. O. S. 346). Diese Behauptung widerstreitet direct den, auf mehrfache Versuche am lebenden Thiere gestützten Ergebnissen, die Binz und Schulz in ihrer Arbeit „über die Arsengiftwirkungen vom chemischen Standpunkt betrachtet"[1]) veröffentlicht haben. Sie injicirten chloroformirten Kaninchen in abgebundene Darmschlingen Lösungen von Natriumarsenat und fanden bei der nachfolgenden analytischen Verarbeitung des Inhaltes der abgebundenen Darmstücke jedesmal arsenige Säure vor. War nun dieser Befund, als am lebenden Thiere gewonnen eigentlich schon beweisend genug für die vorher gesagte Voraussetzung, dass Arsensäure im lebenden Organismus in der That Sauerstoff abgiebt und dabei zu arseniger

1) Archiv f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. XI. S. 211.

Säure reducirt wird, so war ja doch für einen allzu skeptisch veranlagten Leser immerhin noch der, freilich auf schwachen Füssen stehende Einwand möglich, dass durch das Herausnehmen, Abbinden und wieder Einführen in die Bauchhöhle die Darmschlinge in einen pathologischen Zustand gerathen sei, der streng genommen auf ihr Verhalten, einem anderen Körper gegenüber unter völlig normalen Bedingungen, keinen positiv sicheren Schluss erlaube.

Um diesem möglichen Einwand zu begegnen sowie um damit gleichzeitig das Irrthümliche in der Annahme Dogiel's darzuthun, wurde nun folgender Versuch angestellt:

Zwei mittelgrosse Hunde erhielten 40 Tage lang ein bestimmtes Quantum von frisch dargestelltem arsensaurem Natron in Milch. In den ersten Tagen bekam jedes der Thiere 0,5 Milligramm des Arsenates, dann wurde die Dosis allmählich gesteigert, so dass schliesslich, nach Ablauf der ganzen Zeit beide Thiere zusammen 0,482 Gramm arsensaures Natron in ihrer Nahrung aufgenommen hatten.

Die beiden, zu dem Versuch benutzten Hunde befanden sich während der ganzen Zeit in einem geräumigen Kasten von Eisenblech, dessen Boden durch eine Glasplatte gebildet wurde. Der Boden war so gelegt, dass er nach einer Ecke hin sich senkte, so dass aller secernirter Harn sofort dorthin und dann durch ein kurzes Ausflussrohr in ein bereit stehendes Glas fliessen musste. So oft an jedem Tage Harn in dem Glase bemerkt wurde, wurde derselbe sofort mit Magnesiumgemisch im Ueberschuss versetzt und ein neues Glas an Stelle des bis dahin benutzten hingestellt. Am Abend wurde der Boden des Kastens gereinigt, dann am folgenden Morgen früh der während der Nacht gelieferte Harn ebenfalls mit Magnesiumgemisch versetzt und der Kasten wiederum gereinigt. Durch den

Zusatz von Magnesiumgemisch wurde neben der mit dem Harn ausgeschiedenen Phosphorsäure alle, möglicher Weise im Harn noch enthaltene, Arsensäure ausgefällt. Das Absitzenlassen des Niederschlages geschah in einem kühlen Raum und dauerte jedesmal mindestens 24 Stunden. Dann wurde eine Probe abfiltrirt und das klare Filtrat mit einem Tropfen phosphorsaurer Natronlösung auf das Bestehen eines wirklichen Ueberschusses an Magnesiumgemisch untersucht, um Sicherheit für die stattgehabte völlige Ausfällung der Phosphate und Arsenate zu erhalten. War diese gegewonnen, so wurde das ganze übrige Harnquantum vom Niederschlage getrennt und die gesammelten Filtrate einstweilen in einer grossen Flasche bei Seite gestellt. Da die vereinigten Harnfiltrate möglicher Weise in Fäulniss übergehen und so durch das Auftreten von flüchtigem Arsenwasserstoff Arsenverluste herbeiführen konnten, wurde in die Sammelflasche etwas Camphor gegeben, ausserdem stand die fest verschlossene Flasche in einem kalten Keller.

War die Quantität des von Phosphor- und Arsensäure befreiten Harnes auf etwa 5 Liter angestiegen, so wurde dasselbe auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft und die so gewonnenen, allmählich eine gewaltige Menge ausmachenden Harnsalze etc. für sich vereinigt.

Da die Masse der durch das Eindampfen gewonneneu Harnrückstände schliesslich mehrere Pfunde betrug, so wurde, schon in Rücksicht auf die Quantität der zu ihrer weiteren Verarbeitung nothwendigen Reagentien von einer quantitativen Arsenbestimmung Abstand genommen, um so mehr, da für die vorliegende Frage eine positiv ausfallende qualitative Analyse vollkommen genügend erschien. Es wurde demgemäss nur etwa ein Drittel der Gesammtmenge mit salpetersaurem Kali und kohlensaurem Natron eingeschmolzen und darauf die Schmelze so lange mit reiner, concentrirter Schwefelsäure behandelt, bis die von der Salpetersäure herrührenden rothbraunen Dämpfe beim Er-

hitzen völlig verschwunden waren. Nach dem Erkalten wurde dann die ganze Masse mit destillirtem Wasser aufgenommen, eine nach 24 Stunden abgeschiedene Trübung abfiltrirt und dann die Lösung eben so lange Zeit hindurch unter gleichzeitigem Erwärmen mit einem kräftigen Strom von Schwefelwasserstoff behandelt.

Der nach Ablauf dieser Zeit gebildete Niederschlag wurde auf einem Filter gesammelt und in derselben Weise, zur Zerstörung des etwa vorhandenen Schwefelarsens, mit Salpeter und Natriumcarbonat eingeschmolzen wie vorher die rohe Masse. Nachdem auch hier die Salpetersäure völlig entfernt worden war, wurde mit der Schmelze die Bettendorff'sche Reaction — Zusetzen eines Theiles derselben zu einer frisch bereiteten Lösung von Zinnchlorür in concentrirter Salzsäure und Erwärmen — vorgenommen. Nach dem Abkühlen schied sich im Reagensglase deutlich der braune Niederschlag von reducirtem Arsen aus.

Es war so der Nachweis geliefert, dass jedenfalls ein Theil des im Harn der Hunde ausgeschiedenen Arsens in demselben in einem Zustande sich befunden hatte, der seine Ausfällung durch Magnesiumgemisch verhinderte. Da nun, mit Ausnahme der letzten Fütterungstage, wo allerdings die Hunde etwas nach Arsenwasserstoff rochen, dieser Körper sich sonst gar nicht bemerklich gemacht hatte, so unterliegt es wohl keinem Zweifel, dass die Hauptmenge des, nach dem Ausfällen im Harne noch restirenden Arsens arsenige Säure gewesen ist, zumal ja die etwa vorhandenen Spuren von Arsenwasserstoff beim Eindampfen entweichen mussten und daher für das Endresultat, den schliesslichen Nachweis von Arsen, nicht in Frage kommen konnten.

So wurde also an, im Uebrigen ganz normal sich verhaltenden Thieren — sie blieben beide am Leben und wurden späterhin zu anderen Versuchen benutzt — ohne jeden operativen Eingriff in den Organismus derselben der

Beweis dafür geliefert, dass Arsensäure allerdings im lebenden Körper reducirt wird, ein Beweis, dessen Führung nach den Untersuchungen von Binz und Schulz kaum mehr nöthig, durch die irrige Behauptung Dogiel's begründet war und die Unrichtigkeit derselben, wie zu erwarten stand, dargelegt hat.

II.

Wie stellt sich das Verhältniss von Oxydation und Reduction der Arsenoxyde bei verschiedenen Organen?

In der „dritten Abhandlung zur Theorie der Arsenwirkungen“ [1]) haben Binz und Schulz unter anderem eine Versuchsreihe mitgetheilt, aus der hervorgeht, dass verschiedene organische Materien auf Arsensäure mit verschiedener Intensität einwirken, derselben wechselnde Mengen von Sauerstoff entziehen. Es wurde die Beobachtung gemacht, dass frisches Hühnereiweiss der Arsensäure gegenüber nur eine geringe reducirende Kraft besitzt. In der Reihe schliesst sich dann an, mit zunehmender Reductionsenergie, das frisch dargestellte Fibrin, dann folgt das Protoplasma der Leberzellen und am Höchsten stellt sich in Hinsicht auf die Fähigkeit, der Arsensäure ihren disponibelen Sauerstoff zu entziehen, gefaultes Fibrin.

Von gleichen Mengen Arsensäure reducirte:

frisches Hühnereiweiss . .	0,99 %.	
frisches Fibrin	4,20 %.	
frisches Leberprotoplasma . .	21,49 %	und 25,19 %.
faules Fibrin	28,15 %	„ 35,81 %.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIV. S. 363.

Setzt man den für die Reductionskraft frischen Hühnereiweisses gewonnenen Werth gleich 1, so ergiebt sich daraus für die anderen auf dieselbe Fähigkeit hin untersuchten Körper das Verhältniss:

Eiweiss	:	Fibrin	:	Leberprotoplasma	:	faulem Fibrin
1	:	4,2	:	21,7 : 25,4	:	28,4 : 36,1.

In Hinsicht auf das hier angeführte Resultat erschien der Gedanke naheliegend, eine ähnliche Versuchsreihe mit arseniger Säure anzustellen, wobei es sich dann also um das Feststellen einer möglicher Weise, je nach dem gewählten organischen Material, wechselnden oxydirenden Kraft des letzteren gehandelt haben würde. Indess war es offenbar zweckmässiger, an einem und demselben thierischen Organ gleichzeitig Reduction und Oxydation zu prüfen. Wenn das mit Berücksichtigung der quantitativen Resultate geschah, so konnte sich vielleicht eine Art von Ueberblick gewinnen lassen, in welchen Bestandtheilen des lebenden Organismus die Reduction oder umgekehrt die Oxydation am energischsten sich vollziehe, also die Sauerstoffbewegung zwischen dem Arsen und der lebenden Zelle sich am deutlichsten zeige. Dem mir von Herrn Dr. Schulz gemachten Vorschlag, eine von dem genannten Gesichtspunkte ausgehende Reihe von Versuchen anzustellen, leistete ich insofern Folge, als ich Blut, Magenschleimhaut, Pankreas, Gehirn und Leberprotoplasma auf ihre Fähigkeit, gleichzeitig die beiden Oxydationsstufen des Arsens in die entsprechenden anderen beiden überzuführen, prüfte.

Die Methode, welche bei dieser ganzen Untersuchung benutzt wurde, die auf diese Weise gewonnenen Resultate sowie die daraus abzuleitenden Folgerungen und Schlüsse lasse ich hier folgen:

A. Gang und Methode der Versuche.

Um unter einander vergleichbare Resultate zu erhalten, war die erste Bedingung, die zu erfüllen war: Einwirkenlassen gleicher Gewichtsmengen der organischen Substanzen auf gleiche Gewichtsmengen Arsen. Da das Arsen, als Metall, gerade in Beziehung auf das Verhalten seiner Oxyde im Körper wohl nur als Träger des in denselben enthaltenen Sauerstoffs aufgefasst werden muss, so war es klar, dass diese Endfrage dahin zu präcisiren war: Wie viel Arsen ist in dem einen Fall oxydirt worden, wie viel im anderen reducirt? Es entsprechen nun von den, bei unseren Versuchen benutzten Natronsalzen der beiden Arsenoxyde 1,0 Gramm Na_2HAsO_3 und 2,4 Gramm $Na_2HAsO_4+12H_2O$ jeder 0,44 Gramm As[1]). Beide Gewichtsmengen wurden unmittelbar vor jedem Versuch frisch abgewogen und jede für sich in 300 Cubikcentimetern destillirten Wassers gelöst. Es sei hier noch besonders erwähnt, dass die genannten Salze zu Anfang der ganzen Untersuchung erst dargestellt worden waren und in fest verschlossenen Glasflaschen vor Licht- und Luftzutritt geschützt an einem kühlen Orte aufgehoben wurden.

Da die zu der Untersuchung nothwendigen thierischen Organe eine gewisse Masse repräsentiren mussten, wollte man anders auf deutliche quantitative Unterschiede rechnen, so war ich genöthigt, dieselben grösseren Thieren zu entnehmen. Ausserdem kam es darauf an, die Organe, wenn

---

1) Streng genommen ist das Verhältniss etwas anders: 1,0 $Na_2HAsO_3 = 0{,}441$ As und 2,4 $Na_2HAsO_4 + 12\,H_2O = 0{,}447$ As. Wie man sieht, liegt aber die Differenz erst in der dritten Decimale, sie kommt, wie man aus dem Weiteren ersehen wird, in unserer Versuchsanordnung kaum in Betracht.

irgend möglich, noch lebendwarm mit den Arsensalzlösungen in Contact zu bringen. Dank der Zuvorkommenheit zweier hiesiger Metzgermeister konnte ich sämmtliches Material in deren Schlachthäusern direct beziehen und verarbeiten. Ich bekam das Gewünschte dort ohne jede Rücksicht auf den sonst üblichen Gang des Schlachtens geliefert, so zum Beispiel das Gehirn in der Weise, dass sofort nach dem Schlagen der Thiere der Kopf derselben, aus der Haut gelöst und vom Rumpfe getrennt wurde, worauf dann das Herausnehmen des Schädelinhaltes sofort erfolgte. Im Schlachthause selbst wurde dann das jedesmal zu verwendende Organ, dampfend und warm wie es aus dem Thierkörper kam, in einer eigenen Wurstmaschine zerkleinert und der Organbrei in die zuvor abtarirten, die Arsensalzlösungen enthaltenden Glaskolben fallen gelassen, bis das gewünschte Gewichtsquantum (jedesmal 100 Gramm) erhalten war. Darauf wurde der ganze Kolbeninhalt gründlich durchgeschüttelt, fest verschlossen, dann schleunigst in das, etwa 5 Minuten entfernte Laboratorium zurückgebracht und dort in die schon vorgewärmte Brutmaschine gestellt. Die Innentemperatur derselben betrug 39 ° C., die Zeitdauer, während der der Organbrei mit den Arsensalzen digerirte, war jedesmal zwei Stunden. Während dieser Zeit musste also in dem einen Kolben, der das arsenigsaure Natron enthielt, eine Oxydation desselben, umgekehrt in dem andern, mit arsensaurem Natron beschickten, Reduction der Arsenverbindung vor sich gehen.

Die dann folgende Aufgabe war die, die verschiedenen Salze von den organischen Beimengungen zu trennen, um dieselben zu einer weiteren Analyse tauglich zu machen. Auch hier musste darauf gesehen werden, dass diese Trennung bei beiden Proben in möglichst gleichartiger Weise vorgenommen wurde. Ich bediente mich zu dem Zweck der, von Binz und Schulz bei ihren letzten Versuchen gleichfalls benutzten grossen Dialysatoren. Die-

selben mussten gerade für den vorliegenden Zweck besonders gross gewählt werden, damit innerhalb einer bestimmten Zeit möglichst viel dialysiren und ich mich mit einer einmaligen Dialyse begnügen konnte um nach Kräften die Möglichkeit auszuschliessen, dass während längerer Dialysationsdauer Umsetzungsprocesse innerhalb der zu dialysirenden Massen auftraten. Beide Dialysatoren, die selbstverständlich vor jedem Versuch auf das Sorgfältigste gereinigt wurden, hatten einen Durchmesser von 26 Centimetern, sie schwammen in grossen Granitschalen auf je $2^1/_2$ Liter destillirten Wassers. Das zur Herstellung der Dialysatoren verwandte Pergamentpapier war immer aus derselben Quelle bezogen, die Höhe des Organbreies im Dialysator betrug etwa einen halben Centimeter. Während der, jedesmal 20 Stunden lang dauernden Dialyse standen beide Dialysatoren, mit Papier bedeckt in einem Kellerraum, dessen mittlere Temperatur während der ganzen Zeit + 12 ° C. betrug.

Nach Ablauf der 20 Stunden wurde das Aussenwasser der Dialysatoren in grosse, circa 4 Liter fassende Glasgefässe umgefüllt und dann, zur Trennung der etwa neben einander bestehenden beiden Arsenoxyde mit Magnesiumgemisch versetzt. Zu dem Inhalt jedes der beiden Gläser kamen 20 Cubikcentimeter Liquor Ammonii caustici und 100 Cubikcentimeter frisch bereiteter Magnesiummischung. Nach gründlichem Umrühren wurden sodann beide Gläser zugedeckt in den Keller gestellt, in der ersten Zeit das Umrühren noch einigemale wiederholt, dann der sich bildende Niederschlag ruhig absitzen gelassen. Während der ganzen Zeit (etwa 12 Stunden bei jedem Versuche) fiel also in dem Glase, dessen Inhalt dem Dialysat aus Organbrei und arsenigsaurem Natron entsprach (I) mit der, aus dem Organ sélbst herrührenden Phosphorsäure gleichzeitig auch die etwa entstandene Arsensäure aus, während in dem zweiten Glase (II), dessen Inhalt das Dialysat aus

Organbrei und arsensaurem Natron bildete, die Phosphorsäure zusammt der nicht reducirten Arsensäure als Ammoniak-Magnesiaverbindungen abgeschieden wurden.

Nach Ablauf der Zeit, während welcher diese Ausscheidung vor sich gegangen war, wurde der Inhalt von Glas I durch ein kleines, vorher mit ammoniakalischem Wasser benetztes Filter filtrirt, um den etwa entstandenen Niederschlag von arsensaurer Ammoniak-Magnesia zu sammeln. Dieselbe Procedur wurde mit dem Inhalt von Glas II an einem grösseren Filter gleichzeitig mit I vorgenommen, da es in diesem Falle darauf ankam, die in dem Dialysat enthaltene, durch Reduction der Arsensäure entstandene arsenige Säure zu erhalten. Beide Filtrate wurden gleich zu Anfang mit etwas phosphorsaurem Natron auf die Anwesenheit eines wirklichen Ueberschusses von Magnesiumgemisch untersucht, eine Probe, die bei den von mir gewählten Mengenverhältnissen des letzteren regelmässig positiv ausfiel. Nachdem das Filter von II mit ammoniakalischem Wasser nachgespült worden, wurden Filtrat und Waschwasser vereint auf etwa 400 Cubikcentimeter eingedampft.

Während dessen wurde der Filterrückstand von I mit ammoniakalischem Wasser ausgewaschen, bis das Filtrat keine Reaction auf Chlor mehr lieferte. Dann wurde der Rückstand, der also jetzt nur noch phosphorsaure nnd arsensaure Ammoniak-Magnesia enthalten konnte, in verdünnter Salzsäure gelöst, das Filter wiederholt nachgewaschen und schliesslich das Ganze unter Erwärmen mit Schwefelwasserstoff behandelt. Dasselbe geschah auch bei der eingedampften Portion II. Während nun aber bei I die Ausfällung und Abscheidung des Schwefelarsens in gewohnter Weise und glatt verlief, zeigte II in dieser Beziehung ein ganz anderes Verhalten. Unter Umständen nämlich gelang es selbst dann nicht, wenn der Schwefelwasserstoffstrom auch 24 Stunden lang constant durch das,

vor dem Einleiten natürlich angesäuerte und beständig warm gehaltene Quantum II. durchgeleitet wurde, alles Arsen abzuscheiden. Erst nach mehrfachen misslungenen Versuchen stellte es sich heraus, dass man II. etwa 4 bis 5 Stunden nach Beginn der Durchleitung von Schwefelwasserstoff zum Kochen erhitzen musste. Dann fiel bei weiterem Durchleiten während des Erkaltens das Arsensulfür in gewöhnlicher Weise aus. Erhitzte man gleich im Anfang oder vor dem Einleiten von Schwefelwasserstoff einmal zum Sieden, so gelang es gleichwohl nicht, eine ordentliche Ausfällung nachher zu erzielen, die ganze wässerige Lösung musste offenbar erst mit dem Gase nahezu gesättigt sein, um das dann vorgenommene Erhitzen erfolgreich zu machen. Der Grund dieser ganzen Erscheinung ist nicht ganz klar, lag aber möglicher Weise in der Anwesenheit organischer Verbindungen im Dialysat begründet, durch die das Einwirken des Schwefelwasserstoffes auf die gelöste arsenige Säure in der geschilderten Art modificirt wurde. Jedenfalls muss dieses Verhalten bei ähnlichen Versuchen berücksichtigt werden, wenn man alles im Dialysat enthaltene Arsen herausarbeiten will, zumal aber dann, wenn man, wie bei unserem Versuche, schliesslich unter einander vergleichbare, quantitative Werthe zu erhalten wünscht.

Nachdem die in I. und II. entstandenen Niederschläge sich nach Verlauf eines Tages völlig abgesetzt hatten, wurde jeder für sich auf einem kleineren Filter gesammelt, ausgewaschen, in überschüssigem Ammoniak gelöst und aus dieser Lösung mit starker Salzsäure wieder ausgefällt. Die daraus resultirenden Niederschläge von reinem Schwefelarsen wurden sodann auf vorher bei 100° C. getrockneten und gewogenen Filtern gesammelt, ausgewaschen, mit dem Filter bei 100° C. getrocknet und schliesslich gewogen.

Man ersieht aus der Darstellung des ganzen, von mir

eingeschlagenen Verfahrens, dass möglichst darauf gesehen wurde, in jedem einzelnen Versuche, bei dem es sich also um Oxydation und Reduction durch dasselbe thierische Organ handelte, die Bedingungen auf beiden Seiten gleich zu stellen. Gleiche Mengen von Arsen in gleich viel Wasser gelöst, gleiche Mengen von Organbrei, gleiche Dauer und Temperatur während der Digestion und Dialyse und gleichgrosse Dialysatoren auf gleich viel Wasser schwimmend.

Die Resultate, welche die einzelnen Versuche lieferten, mögen jetzt hier ausführlicher folgen:

B. Oxydations- und Reductionsergebnisse aus den einzelnen Organen.

Versuch I.

a. 100,0 Gramm Magenschleimhaut, aus dem gereinigten Magen eines eben geschlachteten Schweines rasch herauspräparirt, mit der Lösung von arsenigsaurem Natron behandelt.

Ausbeute an $As_2S_3 = 0{,}007$ Gramm.

b. 100,0 Gramm derselben Schleimhaut mit arsensaurem Natron behandelt.

Ausbeute an $As_2S_3 = 0{,}041$ Gramm.

Das in a als Schwefelverbindung gewonnene Arsen war durch die höhere Oxydation eines Theiles der ursprünglich als Natronsalz vorhanden gewesenen arsenigen Säure erhalten; umgekehrt entsprach bei b. das Arsen des Sulfürs der durch Reduction des anfänglich zugesetzten arsensauren Natrons neugebildeten arsenigen Säure. Da nun bei a. und bei b. die gleiche Menge von Arsen als Metall in Action hatte treten können, so lässt sich der

beiderseitige, durch Oxydation oder Reduction der betreffenden Arsen-Sauerstoffverbindungen bedingte Arsenverbrauch wohl vergleichen:

a: 0,007 As_2S_3 = 0,0043 As = 0,98% Arsen oxydirt;
b: 0,041 As_2S_3 = 0,0250 As = 5,68% Arsen reducirt.

Versuch II.

a. 100,0 Gramm Magenschleimhaut vom Schwein. Versuchsanordnung gerade wie in Versuch I. a.

Ausbeute an As_2S_3 = 0,009 Gramm.

b. 100,0 Gramm derselben Schleimhaut mit arsensaurem Natron, wie bei Versuch I. b.

Ausbeute an As_2S_3 = 0,037 Gramm.

a: 0,009 As_2S_3 = 0,0055 As = 1,25% Arsen oxydirt;
b: 0,037 As_2S_3 = 0,0226 As = 5,14% Arsen reducirt.

Versuch III.

a. 100,0 Gramm lebendwarmes Pankreas vom Schwein mit arsenigsaurem Natron behandelt.

Ausbeute an As_2S_3 = 0,008 Gramm.

b. 100,0 Gramm derselben Drüse mit arsensaurem Natron behandelt.

Ausbeute an As_2S_3 = 0,033 Gramm.

a: 0,008 As_2S_3 = 0,0049 As = 1,11% Arsen oxydirt;
b: 0,033 As_2S_3 = 0,0201 As = 4,57% Arsen reducirt.

Versuch IV.

a. 100,0 Gramm Pankreas. Anordnung wie bei III. a.

Ausbeute an As_2S_3 = 0,014 Gramm.

b. 100,0 Gramm derselben Drüse. Anordnung wie bei III. b.

Ausbeute an $As_2S_3 = 0{,}040$ Gramm.

a: 0,014 $As_2S_3 = 0{,}0085$ As $= 1{,}93\%$ Arsen oxydirt;

b: 0,040 $As_2S_3 = 0{,}0244$ As $= 5{,}54\%$ Arsen reducirt.

Versuch V.

a. 100,0 Gramm noch warme Leber vom Kalb, mit arsenigsaurem Natron.

Ausbeute an $As_2S_3 = 0{,}020$ Gramm.

b. 100,0 Gramm derselben Leber mit arsensaurem Natron.

Ausbeute an $As_2S_3 = 0{,}029$ Gramm.

a: 0,020 $As_2S_3 = 0{,}0122$ As $= 2{,}77\%$ Arsen oxydirt;

b: 0,029 $As_2S_3 = 0{,}0177$ As $= 4{,}02\%$ Arsen reducirt.

Versuch VI.

a. 100,0 Gramm Leber vom Kalb. Anordnung wie bei Versuch V. a.

Ausbeute an $As_2S_3 = 0{,}030$ Gramm.

b. 100,0 Gramm derselben Leber. Anordnung wie im Versuch V. b.

Ausbeute an $As_2S_3 = 0{,}044$ Gramm.

a: 0,030 $As_2S_3 = 0{,}0183$ As $= 4{,}16\%$ Arsen oxydirt;

b: 0,044 $As_2S_3 = 0{,}0268$ As $= 6{,}09\%$ Arsen reducirt.

Versuch VII.

a. 100,0 Gramm lebendwarmes Gehirn vom Kalb mit arsenigsaurem Natron behandelt.

Ausbeute an $As_2S_3 = 0{,}010$ Gramm.

b. 100,0 Gramm desselben Gehirns mit arsensaurem Natron.

Ausbeute an $As_2S_3 = 0.037$ Gramm.

a: 0,010 $As_2S_3 = 0{,}0061$ As $= 1{,}39\%$ Arsen oxydirt;

b: 0,037 $As_2S_3 = 0{,}0025$ As $= 5{,}11\%$ Arsen reducirt.

Versuch VIII.

a. 100,0 Gramm Gehirn vom Kalb. Anordnung wie in Versuch VII a.

Ausbeute an $As_2S_3 = 0{,}017$ Gramm.

b. 100,0 Gramm desselben Gehirns. Anordnung wie in Versuch VII b.

Ausbeute an $As_2S_3 = 0{,}046$ Gramm.

a: 0,017 $As_2S_3 = 0{,}0103$ As $= 2{,}34\%$ Arsen oxydirt.

b: 0,046 $As_2S_3 = 0{,}0280$ As $= 6{,}36\%$ Arsen reducirt.

Schliesslich stellte ich auch noch einen Doppelversuch mit Blut an. Das Resultat war dieses:

Versuch IX.

a. 300,0 Cubikcentimeter frisches, defibrinirtes Blut wurden versetzt mit einer Lösung von 1,0 Gramm arsenigsaurem Natron in 20 Cubikcentimeter destillirten Wassers. Dann wurde das Ganze kräftig mit Luft geschüttelt bis die Farbe des Blutes deutlich arteriell geworden war. Dann wurde wie auch bei den vorigen Versuchen in gewohnter Weise verfahren.

Ausbeute an As_2S_3 0,009 Gramm.

b. 300,0 Cubikcentimeter desselben Blutes wurden mit einer Lösung von 2,4 Gramm arsensaurem Natron in 20 Cubikcentimetern destillirten Wassers ebenso behandelt wie das Blut bei a.

Ausbeute an $As_2S_3 = 0{,}105$ Gramm.

a: 0,009 $As_2S_3 = 0{,}0055$ As $= 1{,}25\%$ Arsen oxydirt.

b: 0,105 $As_2S_3 = 0{,}0640$ As $= 14{,}54\%$ Arsen reducirt.

Versuch X.

a. 300,0 Cubikcentimeter Blut mit arsenigsaurem Natron ebenso behandelt wie in Versuch IX. a.

Ausbeute an $As_2S_3 = 0{,}004$ Gramm.

b. 300,0 Cubikcentimeter desselben Blutes mit arsensaurem Natron wie in Versuch IX. b. behandelt.

Ausbeute an $As_2S_3 = 0{,}048$ As_2S_3.

a: 0,004 $As_2S_3 = 0{,}0024$ As $= 0{,}54\%$ Arsen oxydirt.

b: 0,048 $As_2S_3 = 0{,}0293$ As $= 6{,}66\%$ Arsen reducirt.

Eine direkte Vergleichung der aus den eben mitgetheilten Versuchen resultirenden Zahlenwerthe erscheint nicht statthaft, da ja bei den einzelnen Organen Differenzen innerhalb ihrer selbst gegeben waren, beruhend auf der Verschiedenheit der Thiere, die zu jedem Doppelversuch das nöthige Material lieferten und dem wechselnden Gehalt der einzelnen Organe an Wasser, fester Substanz etc. Wohl aber ist es erlaubt, bei der von uns gewählten Versuchsmethode, die Verhältnisse der Energie, mit welcher jedes einzelne Organ auf die Arsenoxyde reducirend und oxydirend einwirkte, unter einander zu vergleichen.

In der sogleich vorzulegenden Tabelle sind die Zahlen aufgeführt, welche das Intensitätsverhältniss der Sauerstoffbewegung bei jedem Einzelversuch ausdrücken. Erhalten wurden sie in der mit +0 bezeichneten Colonne durch Division der bei den Reductionsversuchen gewonnenen absoluten Werthe für As in die entsprechenden Werthe bei den Oxydationsversuchen. Die unter —0 angeführten Zahlen sind durch die umgekehrte Rechnung erhalten, sie entsprechen den Quotienten aus den, den Reductionsversuchen entnommenen Werthen für As durch die entsprechenden Zahlen der Oxydationsversuche. Zur Vereinfachung der Uebersicht sind dann noch die Mittelwerthe aus jedem Doppelversuche berechnet:

Organ.	+O.		—O.	
Blut.	0,0859.	Mittel: 0,0839.	11,6364.	Mittel: 11,9223.
id.	0,0819.		12,2083.	
Magenschleimhaut.	0,1720.	0,2090.	5,8139.	4,9615.
id.	0,2460.		4,1091.	
Pankreas.	0,2437.	0,2960.	4,1020.	3,4863.
id.	0,3484.		2,8706.	
Gehirn.	0,2711.	0,3197.	3,6885.	3,2034.
id.	0,3684.		2,7184.	
Leber.	0,6893.	0,6860.	1,4508.	1,4576.
id.	0,6828.		1,4645.	

Wie man sieht, sind die Zahlen nach steigenden Oxydationswerthen und fallenden Reductionswerthen geordnet. Für das Verhalten der einzelnen Organe gegenüber den Oxyden des Arsens ergibt sich aus denselben das Folgende:

I. Blut, frisch defibrinirt und mit Luft geschüttelt, hat auf arsenige Säure nur einen ganz geringen Einfluss, wenn man denselben von diesem Gesichtspunkte aus überhaupt noch als bestehend annehmen will. Es ist nämlich ebenso leicht denkbar, dass hier ausser dem Blute noch anderweitige, fermentartige Körper nebenher eingewirkt haben, deren Anwesenheit bei der gewählten Versuchsanordnung nicht ausgeschlossen werden konnte.

Dagegen ergibt sich aber, dass das Blut in einem ganz bedeutenden Grade im Stande ist, die Arsensäure eines Theiles ihres Sauerstoffs zu berauben. Gerade die so sehr ausgeprägte Reductionswirkung des Blutes auf Arsensäure dürfte wohl als eine wesentliche Stütze für die eben ausgesprochene Ansicht gelten, dass die durch das Blut bewerkstelligte Oxydation der arsenigen Säure zu Arsensäure nicht sowohl dem Blute als solchem, sondern vielmehr der Anwesenheit fremdartiger Stoffe in der jeweiligen Mischung von Blut und arseniger Säure zuzuschreiben ist. Das Verhältniss der beiden aus den Oxydations- und Reductionsversuchen gezogenen Mittelwerthe zeigt ebenfalls in deutlicher Weise, wie minimal die Oxydation arseniger Säure zu Arsensäure bei Gegenwart von Blut zu Stande kommt, der Mittelwerth aus den Oxydationsversuchen verhält sich zu dem aus den Reductionsversuchen wie 0,007 : 1.

II. Die Magenschleimhaut, frisch aus dem Magen des eben geschlachteten Thieres genommen, zeigt eine kräftigere Oxydationsfähigkeit und dem entsprechend auch eine geringere Leistung in Bezug auf die Reduction der Arsensäure. Bei den angeführten Versuchen verhält sich das Oxydationsmittel zu dem der Reduction wie 0,04 : 1.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Oxydationswerthe für die Magenschleimhaut in der Wirklichkeit höher liegen, als die hier mitgetheilten. Es kam nämlich bei unseren Versuchen immer der störende Umstand mit in Betracht, dass die Mägen der Schweine, trotzdem dieselben in den letzten 24 Stunden vor dem Schlachten kein Futter mehr erhalten hatten, dennoch regelmässig ein undefinirbares Durcheinander der heterogensten Dinge in sich bargen, das erst herausgeschafft werden musste, was sich ohne Anwendung von Wasser nicht thun liess. Bei den sehr beschränkten Verhältnissen in dem betreffenden Schlachthause musste das Auswaschen mit Brunnenwasser geschehen, dessen Temperatur eine ziemlich niedrige war. Dieses störende Hinderniss fiel selbstverständlich bei den übrigen Versuchen weg, weil dort die betreffenden Organe direct und ohne Zwischenmanipulation in die Wurstmaschine und von da in die Arsenlösungen gelangen konnten.

III. Was das Verhalten des Pankreas anbetrifft, so hält dieses in der Reihe der in meinen Versuchen benutzten Organe die Mitte. Das Oxydationsmittel steht zu dem der Reduction in dem Verhältniss von 0,08:1, beträgt also das Doppelte wie bei der Magenschleimhaut. Erklärlich wird diese Erscheinung vielleicht dann, wenn man erwägt, dass gerade im Inneren dieser Drüse so ausgedehnte und energische chemische Processe vor sich gehen, wie sie das Entstehen der von ihr producirten, so verschiedenartigen und für die ganze Verdauung unentbehrlichen Fermentkörper bedingt und mit sich bringt.

IV. Das Gehirn zeigt, wie die Versuche darthun, ein ganz auffallendes Verhalten in Bezug auf seine Oxydations- und Reductionsfähigkeit gegenüber den Sauerstoffverbindungen des Arsens. Schon in ihrer ersten Abhandlung haben Binz und Schulz dargethan, dass Arsensäure durch Gehirnmasse reducirt wird [1]). Bei den jetzt vorgenommenen

1) l. c. Seite 208.

quantitativ vergleichenden Versuchen hat sich nun ergeben, dass das Gehirn, als Repräsentant des feineren Nervengewebes, auch eine ganz nennenswerthe Oxydationsfähigkeit der arsenigen Säure gegenüber besitzt. Dieselbe ist, wie ein Blick auf die Tabelle zeigt, der des Pankreas mindestens gleichwerthig zu setzen. In den angeführten Versuchen verhält sich das Oxydationsmittel zum Reductionsmittel wie 0,09 : 1. Auf speciellen Wunsch bekam ich das Gehirn so rasch wie nur irgend möglich zur Verarbeitung: während dasselbe schon in die die Arsenlösungen enthaltenden Kolben fiel, zuckten und zwinkerten die Musculi Sphincteres oculi et oris der abgehäuteten Thierköpfe noch lebhaft.

Das Resultat der mit dem Gehirn angestellten Versuche erscheint wohl geeignet, über eine Erscheinung Aufschluss zu geben, die bei mit Arsen vergifteten Personen zuweilen beobachtet ist: das Auftreten und Zustandekommen des sogenannten Arsenicismus cerebrospinalis. Falck[1]) äussert sich über diese Vergiftungsform in folgender Weise:

„Diese Affection . . . . . kommt zuweilen zu Stande, wenn Arsenik in sehr bedeutenden Dosen oder in wässerigen Lösungen applicirt wird, und ohne Verletzung der Applicationsorgane (Haut, Magen) rasch resorbirt, in das Blut übergeführt wird und mit demselben höchst störend in das Gehirn und Rückenmark eingreift . . . . . Bei der Section der Individuen, welche dieser Intoxikation erliegen, findet man, wie vielfache Untersuchungen dargethan haben, die ersten Wege, wenn sie das Atrium des Giftes waren, ganz unversehrt, dagegen die Membranen des Gehirns mit vielem dunklen, flüssigen oder dicken Blute erfüllt und die Ventrikel des Gehirns zuweilen ganz strotzend von seröser Flüssigkeit.“ Weiter heisst es dann, nach der Angabe,

1) Virchow's Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie. 1855. Bd. II. Abth. I. Seite 262.

dass unter den genannten Umständen der Tod mitunter schon in 1 bis 2 Stunden eintreten kann: „Symptome eines Magen- oder Darmleidens, als Schmerzhaftigkeit des Epigastriums, gesteigerte Temperatur desselben, Auftreibung des Unterleibs und dergleichen fehlen dabei ganz und gar, dagegen klagt der Patient sehr bald über Eingenommenheit des Kopfes, über Schwindel und Kopfschmerz."

Eine Erklärung für das Zustandekommen dieses Symptomencomplexes ergiebt sich, wenn wir Folgendes überlegen: Bei Anwendung sehr grosser Mengen von Arsenik, oder noch besser nach Einführung des Giftes in gelöster Form, sind die Chancen, dass ein grösserer Antheil derselben nicht in den Drüsen des Abdomens verbleibt, sondern innerhalb kurzer Zeit an die nervösen Centralorgane gelangt, möglichst günstig. Das feinfühlige Protoplasma des Gehirns wird unter den genannten Bedingungen der grossen Giftmenge, die dasselbe trifft, in kürzerer Zeit unterliegen — und mit ihm auch das Leben erlöschen — als hinreichend ist, um ausgedehntere und tiefgehende Zerstörungen innerhalb anderer Organe, vorzüglich also der drüsigen des Abdomens, zu Stande kommen zu lassen.

Es entspricht dieses ganze Verhältniss auch der Erscheinung, die man bei Thieren manchmal beobachtet. Injicirt man denselben eine grössere Quantität von gelöster arseniger Säure unter die Haut, so findet man oft genug nach dem Tode bei der dann vorgenommenen Section im Magen und Darm gar keine, oder doch nur so geringe Läsionen vor, dass man dieselben nicht wohl als eigentliche Ursache des Ablebens der Thiere aussprechen kann.

V. Was endlich die Leber anbelangt, so ergiebt sich an der Hand der mit diesem Organ gewonnenen Zahlen, dass ihr Protoplasma die grössten Oxydationswerthe unter den hier untersuchten Componenten des Thierkörpers liefert. Das Oxydationsmittel verhält sich zu dem der Reduction

bei der Leber wie 0,47 : 1 : man ersieht daraus, in wie ausgesprochener Weise das Leberprotoplasma befähigt ist, den Sauerstoff auf leicht oxydabele Verbindungen zu übertragen. Eben dieses Verhalten der Leber giebt aber auch gleichzeitig eine Erklärung für die geringen Reductionswerthe: Ein Theil der mit dem Leberprotoplasma in Berührung gebrachten Arsensäure wird reducirt, von der auf solche Weise neu entstandenen arsenigen Säure aber sofort wieder ein Theil zu Arsensäure zurückoxydirt. Dasselbe gilt natürlich auch mit gewissen Einschränkungen für die übrigen Organe. Die hier mitgetheilten Versuchsresultate scheinen wohl geeignet, eine weitere Illustration zu liefern für die gewaltige Intensität, mit der innerhalb des Leberprotoplasma's das Arsen seine verderbliche Wirkung zu Stande kommen lässt; sie ist energisch genug, den weitestgehenden fettigen Zerfall des Zellenprotoplasma's hervorzurufen.

Ergebniss.

1. Blut besitzt eine stark ausgeprägte reducirende Wirkung gegenüber der Arsensäure, sein oxydirender Einfluss auf arsenige Säure ist äusserst gering. Die Sauerstoffbewegung zwischen Arsen und Blut ist demnach eine fast einseitige zu nennen.

2. Magenschleimhaut, Pankreas und Gehirn zeigen einen, der hier gewählten Reihenfolge der genannten Organe entsprechenden zunehmend oxydirenden Einfluss auf arsenige Säure und dem entsprechend abnehmende reducirenden Einfluss auf Arsensäure. Die Sauerstoffbewegung zwischen Arsen und dem Protoplasma der hier angeführten Organe ist eine doppelseitige.

3. Das Leberprotoplasma oxydirt von den darauf hin untersuchten Körpern am energischsten und reducirt am schwächsten die entsprechenden Arsenverbindungen. Auch hier ist die Sauerstoffbewegung doppelseitig, die Oxydationsbewegung wird nur scheinbar stärker durch die immer wieder sich vollziehende Neuoxydation eines Theiles der reducirten Arsensäure.

Zum Schlusse dieser Arbeit ergreife ich mit Freuden die Gelegenheit, dem Herrn Professor Dr. Binz, in dessen Laboratorium ich diese Untersuchungen anstellen durfte, sowie Herrn Dr. Schulz für dessen gütige Unterstützung während derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Vita.

Verfasser, George Graham Watts, wurde geboren am 4. Februar 1850 zu Cheltenham, Glocestershire, England. Sein Vater, der Major a. D. Edward Ralph Watts, starb im Frühjahr dieses Jahres, seine Mutter, Maria geborene Swiney, lebt noch. Die Confession des Verfassers ist die evangelische. Den ersten Schulunterricht erhielt derselbe an der Elementarschule zu Hampstead, trat später zur Brentwood und Aldeborough Grammar-School über und bestand Herbst 1868 die Maturitätsprüfung. Seit Herbst 1877 besuchte er die hiesige Universität, sowie die klinischen Anstalten als Auscultant und Practicant. Ein Semester lang war es dem Verfasser vergönnt, an der geburtshülflichen Klinik des Herrn Geheimrathes Prof. Dr. Veit als Practicant fungiren zu dürfen.

Allen den Herren Professoren und Docenten, deren Vorlesungen der Verfasser besucht hat, stattet derselbe an dieser Stelle seinen besten Dank ab.

Thesen.

1. Die Hauptumwandlung der Arsenoxyde vollzieht sich nicht im Blute, sondern in den drüsigen Geweben.

2. Das Eucalyptusöl verdient für chirurgische Zwecke eine ausgedehntere Verwendung, als ihm bis jetzt zu Theil geworden ist.

3. Das Porro'sche Verfahren bei der Sectio caesarea empfiehlt sich mehr als die früheren Operationsmethoden.

4. In vielen Fällen von innerer Einklemmung des Darmes ist die Resection mit nachfolgender Circulärnath der Enterotomie vorzuziehen.

5. Die Bekämpfung der Vivisection ist als viel zu weit gehend aufzufassen, dieselbe besitzt nur eine ganz beschränkte Berechtigung.

6. Ozonisirte Luft wirkt schlafmachend.

Opponenten:

Herr Dr. med. Lenzmann.
Herr Dr. med. Reckmann.
Herr Dr. phil. Haarmann, cand. med.
Herr W. Rühle, cand. med.